

# 肝細胞癌免疫治療發展與應用

陳俊璋 歐建麟 鍾立民

國軍高雄總醫院左營分院內科部

## 摘要

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球極常見且死亡率極高的惡性腫瘤之一。它的形成因素複雜且和多項病因有關，而這些因素導致原致癌基因及抑癌基因之間失衡，最終引發癌症。HCC 最常發生於肝硬化晚期，常因發現太晚而導致預後不佳。臨床上在選擇治療方法時，常考量以最低劑量藥物使用達成最大臨床治療效果，但對於全身性常用細胞毒性藥物治療（即傳統化療，如 cisplatin、fluorouracil……等）治療效果不顯著且易有感染、出血等併發症。而近來免疫治療在多項癌症的臨床治療頗具成果，它可干擾致癌相關分子以抑制腫瘤細胞生長，比細胞毒性化療更具選擇性和特異性。目前晚期 HCC 使用免疫治療相關藥物已有多項臨床試驗結果，且仍在進行。本文彙整 HCC 臨床試驗免疫治療及其相關 HCC 進展分子機制，期望更加瞭解 HCC 免疫治療發展與應用，為後續針對 HCC 治療設計有效方案作為參考運用。

關鍵字：肝癌 (Hepatocellular carcinoma)  
免疫治療 (immunotherapy)  
標靶治療 (targeted therapy)

## 前言

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上極常見且死亡率極高的惡性腫瘤之一，也是全球癌症相關死亡的第三大原因<sup>1,2</sup>。HCC 佔所有原發性肝癌病例約 90%，而大約一半的 HCC 患者在病程中（尤其是晚期階段）接受全身系統性治療。HCC 形成的過程複雜且與多種病因有關，導致不同細胞和分子路徑異常活化，讓原癌基因與抑癌基因在活化和活性喪失之間的平衡受到破壞<sup>2</sup>。HCC 最常發生在患有慢性肝臟疾病或肝硬化的情況下，因大多數患者在

疾病晚期才被診斷出來，治療選擇有限，因此預後通常很差。近年來，免疫治療被應用於多種癌症的臨床治療；然而，單一免疫治療對於 HCC 患者的整體存活期 (overall survival) 並無明顯改善，進而更發展出合併免疫治療。這類方法藉由標靶藥物先誘導腫瘤消退，降低腫瘤相關免疫抑制，為免疫治療提供有利條件，再配合免疫治療中的抑制免疫檢查點，由此活化免疫系統、干擾參與致癌作用的分子，進一步抑制腫瘤細胞生長，比細胞毒性化療更有選擇性與特異性。在晚期 HCC 中已使用合併免疫治療進行多項臨床試驗，且仍有更多臨床試驗仍在

進行中<sup>1,3</sup>。

迄今為止，HCC 的臨床試驗已對單一標靶治療或使用合併免疫治療進行評估。結果發現，使用 Atezolizumab 和 Bevacizumab 單株抗體（一種抗血管內皮生長因子中和抗體）的合併免疫治療是目前晚期 HCC 患者的首選一線治療，因為和 Sorafenib 相比，患者能有更高存活率<sup>4,5</sup>。然而接受 Atezolizumab-Bevacizumab 治療的患者需要保有正常的肝功能，且沒有上消化道出血的高風險特徵，或是其他可能妨礙治療的血管疾病、動脈高血壓、自體免疫性疾病或移植等。另外，來自 III 期 HIMALAYA 試驗的數據顯示，與 Sorafenib 和 Durvalumab 單株抗體相比，使用 Tremelimumab 合併 Durvalumab 在統計上更具顯著存活優勢，在一線治療中的單獨治療成果並不比 Sorafenib 差<sup>5</sup>。此外，除了免疫檢查點，目前也有研究溶瘤病毒免疫療法 (virotherapy) 與過繼性 T 細胞轉移 (adoptive cell therapy) 等免疫治療策略。

HCC 的腫瘤微環境 (tumor microenvironment) 存在顯著的免疫抑制成分，這可能會影響免疫治療的反應<sup>1,6-8</sup>。截至目前，我們尚不完全清楚從肝癌前病變到異常肝細胞、再至最終肝腫瘤形成的完整發展順序，但一般認為肝癌發生的整個過程牽涉多種細胞機制的協同作用，包括腫瘤微環境的變化、壞死性發炎、氧化壓力、缺氧以及其他分子機制（如，細胞因子、趨化因子、生長因子等轉錄和活化，還有 DNA 損傷及 DNA 甲基化等），而這些因素促使了肝細胞病變序列的形成<sup>9</sup>。

臨床和流行病學研究指出，發炎與癌症發展之間具有密切關係；而與發炎相關的致癌作用在 HCC 的研究上甚為廣泛，約有 90% 以上 HCC 病例都發生在肝臟受損和發炎的影響之下<sup>10</sup>。由 B 型肝炎病毒 (HBV) 或 C 型肝炎病毒 (HCV) 引起的慢性肝臟感染，或是接觸黃麴毒素、酒精等，會導致持續性肝損傷和肝細胞死亡；同時肝細胞再生又引發肝細胞增殖失調和隨後的肝臟發炎症狀<sup>11</sup>。在癌前環境中，發炎細胞釋放大量細胞因子、趨化因子、生長因子、

前列腺素和促血管生成因子，藉由基因突變的累積，使肝臟環境成為肝炎細胞轉化的有利區域，再透過活化抗凋亡途徑和抑制免疫監視，最後轉化成存活的肝細胞<sup>12</sup>。不同的促發炎細胞因子（如 Interleukin-6 或 IL-6、腫瘤壞死因子或 TNF- $\alpha$ ）和抗發炎細胞因子（轉化生長因子  $\alpha$  和  $\beta$  或 TGF- $\alpha$  和  $\beta$ ）的複雜交互作用，致使不同類型轉錄因子 (NF- $\kappa$ B、STAT-3) 及其信息路徑參與 HCC 發展<sup>10,11</sup>。因此本文希望深入了解導致 HCC 發展與進展的分子機制及晚期 HCC 患者的實驗治療，並且對於不同臨床試驗數據之治療成敗及針對 HCC 設計的最有效之批准的藥物進行論述。

## HCC 的病因及相關分子機制

### 一、B 型肝炎病毒感染

HBV 是一種不完全雙股 DNA 非細胞病變病毒 (partially double-stranded non-cytopathic DNA virus)，屬肝病病毒科 (Hepadnaviridae family)<sup>12</sup>。HBV 感染後會出現肝細胞損傷、慢性壞死性發炎、肝細胞增殖與纖維化，最後形成肝硬化。肝硬化會讓纖維組織及肝細胞結節狀再生，再加上宿主基因突變，可能使遺傳改變、染色體畸變、原致癌基因活化及抑癌基因失去活性。HBV 也能融合至宿主基因體形成染色體重排，並增強基因體的不穩定性<sup>13</sup>。

HBV 也對 HBx 調節蛋白進行編碼，轉活化某些參與細胞增殖調節相關基因，包含：Ras、Raf、MAPK、ERK 和 JNK<sup>12,13</sup>。另一方面，HBx 也可和 p53 等涉及細胞週期控制、DNA 修復或細胞凋亡的基因結合，產生抑制作用。Farazi 與 Depinho (2006) 研究發現，約 90% 的 HBx 基因轉殖小鼠可發展成 HCC，確認 HBx 的確可能引發肝癌<sup>12</sup>。AFB1 (aflatoxin B1) 也與 HBV 感染有協同作用，同時暴露在 AFB1 和 HBV 下，比只暴露其中一種因素中時出現 HCC 風險高出 5-10 倍<sup>12,14</sup>。這一協同作用可能是因 AFB1 誘導變化與慢性 HBV 感染後持續導致肝細胞死亡與再生所致<sup>12</sup>。

## 二、C 型肝炎病毒感染

HCV 是屬於黃病毒科 (Flaviviridae family) 的 RNA 病毒。HCV 雖無法嵌合至宿主基因體中，卻會造成發炎，並演變成肝硬化，間接導致 HCC。免疫系統與 HCV 誘導的 HCC 間之致病相互作用極其複雜，而 HCV 誘導肝癌發生的理論之一認為：對病毒的免疫反應致使肝細胞死亡和再生的連續循環，導致基因突變累積，最終造成腫瘤<sup>12</sup>；而核心 HCV 蛋白，如 NS5A 和 NS3 誘導氧化壓力，造成 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 訊息傳導路徑活化，因此上調某些負責促發炎細胞因子產生的基因，隨之誘發發炎反應、凋亡路徑改變、細胞增殖與腫瘤形成<sup>13</sup>。飲酒過量也與 HCV 疾病進程有關，在與不飲酒者相比下，酒精中毒和 HCV 感染的綜合作用導致肝硬化和 HCC 發生率增加<sup>13</sup>。雖然酒精加重 HCV 相關疾病的累加效應與確切機制仍未十分清楚，但免疫反應受損、病毒複製增加及肝細胞毒性增加等，被認為是導致進行性肝疾病的主因<sup>15</sup>。

在 HCV 感染患者中可觀察到肝細胞凋亡或程序性細胞死亡現象增加<sup>16</sup>，推測可能是藉由細胞毒性 T 淋巴細胞與用於清除病毒的自然殺手細胞調控的組織免疫反應而產生。而 Caspase 為促使細胞死亡之蛋白質<sup>15</sup>，原致癌基因 (proto-oncogene) Bcl-2 藉由阻斷 Caspase 作用以作為細胞凋亡抑制劑。研究顯示，HCV 感染與飲酒產生的協同作用讓病毒基因體改變、Bcl-2 表現下調，增加了細胞凋亡及侵襲性肝硬化形成機率<sup>13,15-16</sup>。此外，酒精和 HCV 感染的聯合作用會增加嚴重的氧化壓力而產生活性氧，並釋放促發炎細胞因子，尤其是 TNF- $\kappa$ B，最後導致慢性肝細胞破壞與再生，接著讓星狀細胞 (Hepatic Stellate Cell, HSC) 活化而引發肝纖維化及肝硬化，最終導致 HCC 形成<sup>12,13</sup>。

## 三、非酒精性脂肪肝和 HCC

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 也被視為是 HCC 主要成因之一。White 等人提出的系統化文獻回顧 (systematic reviews) 指出，

NASH 相關肝硬化患者發生 HCC 的年發病率約為 2.4-12.8%<sup>17</sup>。包括基因體不穩定、胰島素抗性及免疫活化等眾多風險因素，都被假設可改變 NASH 患者的分子訊息傳遞路徑而引發 HCC<sup>18</sup>。雖然 NASH 與 HCC 相關機制尚不完全明朗，但新的證據顯示，胰島素抗性和高胰島素血症會讓類胰島素成長因子 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) 表現增加，經由胰島素接受器受質 (insulin receptor substrate, IRS-1) 一連串連續反應後，活化 PI3K 和 MAPK 路徑<sup>19</sup>。在發育異常增生的肝細胞中則可發現，因細胞增殖與抑制細胞凋亡反應增加，會顯著誘導 PI3K 與 MAPK 的路徑活化引發 HCC<sup>20</sup>。

## 四、遺傳性血鐵沉著症與 HCC 之關聯

遺傳性血鐵沉著症 (Hereditary hemochromatosis, HH) 為一種代謝性氧自由基紊亂疾病，已知與肝硬化和 HCC 有關。大多數 HH 患者會先發展為肝硬化，其中約 40-60% 最後發展為 HCC<sup>14</sup>。HH 患者演變成 HCC 的風險是其他類型肝硬化患者的 200 倍<sup>14,17</sup>。在出現 HH 情況下，肝臟的鐵過量負載可能產生大量活性氧 / 氮物質，破壞 DNA 並使癌症相關基因出產生突變，讓肝損傷及後續肝癌產生<sup>21-22</sup>。

## HCC 免疫治療之分子標靶

HCC 常在晚期和無法切除的階段被診斷出來，這時採用姑息療法，診斷後的中位生存期為 6-12 個月<sup>14,23</sup>。在美國，HCC 患者兩年存活率不到 50%，五年存活率僅為 10%<sup>23-24</sup>。初期 HCC 治癒性治療選擇包括手術切除、肝移植及經皮酒精 / 射頻 / 微波消融<sup>21</sup>。然而，HCC 復發仍是治癒性治療後的主要問題，其五年後復發率可達 70%<sup>25</sup>，且不易獲得適當匹配的肝移植供體<sup>23</sup>。對於具潛在肝功能障礙的不可切除和復發病例，全身化療無效，這些因素造成存活優勢甚微<sup>25</sup>，因患者無法承受新化療藥物試驗，部分原因是潛在肝功能障礙引起<sup>26</sup>。因此晚期、復發或轉移性 HCC 患者對有效替代治療策略的需求增加。藉由干擾癌變或腫瘤增生所需的特定分子而阻止癌細胞增長的分子標靶治療仍是

一種新穎且有前途的治療方法，而瞭解肝癌發生分子機制及確定負責腫瘤表型的適當標靶分子和訊息路徑，對於持續開發針對 HCC 有效標靶療法相當重要<sup>14,26</sup>。

新型分子標靶藥物可抑制分子異常，故被作為具潛力之癌症治療介入措施<sup>27,28</sup>。目前正進行許多臨床試驗以尋找作用於生長因子受體

及細胞內訊息路徑之藥物，包括：抗血管生成劑、表皮生長因子受體抑制劑、mTOR 抑制劑、c-MET 抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶抑制劑等。表一為 clinicaltrials.gov 中註冊，且具正向結果的肝細胞癌分子標靶治療之臨床試驗結果及其用藥<sup>6</sup>。表二則是獲得監管部門核可的 HCC 全身免疫治療臨床試驗使用藥物<sup>7</sup>。

表一：clinicaltrials.gov 註冊肝細胞癌分子標靶治療之臨床試驗<sup>6</sup>

治療	藥物標靶	臨床試驗期數、名稱、美國臨床試驗數據資料庫編號	整體存活	基礎點至發生惡化時間	結果
Sorafenib <sup>29,30</sup>	多重激酶抑制劑	III 期 vs. 安慰劑 (SHARP; CT00105443)	10.7 月 vs. 7.9 月 ( $p < 0.001$ )	4.1 月 vs. 4.9 月 ( $p = 0.77$ )	P
		III 期 vs. 安慰劑 (Asia-Pacific; NCT00492752)	6.5 月 vs. 4.2 月 ( $p = 0.014$ )	2.8 月 vs. 4.9 月 ( $p = 0.0005$ )	
Lenvatinib <sup>31</sup>	多重激酶抑制劑	III 期 vs. sorafenib (REFLECT; NCT01761266)	13.6 月 vs. 12.3 月	8.9 月 vs. 3.7 月 ( $p < .0001$ )	P
Regorafenib <sup>32</sup>	多重激酶抑制劑	III 期 vs. 安慰劑 (RESORCE; NCT01774344)	10.6 月 vs. 7.8 月 ( $p < 0.0001$ )	-	P
Cabozantinib <sup>33</sup>	多重激酶抑制劑	III 期 vs. 安慰劑 (CELESTIAL; NCT01908426)	10.2 月 vs. 8.0 月 ( $p = 0.005$ )	-	P
Pembrolizumab <sup>34</sup>	抗程序化死亡分子單株抗體	II 期 (KEYNOTE-224; NCT02702414)	12.9 月	4.9 月	P
		III 期 vs. 安慰劑 (KEYNOTE-240; NCT02702401)	13.9 月 vs. 10.6 月 ( $p = 0.0238$ )	3.0 月 vs. 2.8 月 ( $p = 0.0186$ )	
Nivolumab <sup>35</sup>	抗程序化死亡分子單株抗體	I/II 期 (CheckMate-040; NCT01658878)	15.0 月	3.4 月	P
Ramucirumab <sup>36</sup>	人類 IgG1 單株抗體	III 期 vs. 安慰劑 (REACH-2; NCT02435433)	8.5 月 vs. 7.3 月 ( $p = 0.0199$ )	惡化中位期 2.8 月 vs. 1.6 月 ( $p < 0.0001$ )	P

表二：已獲得監管部門核可的 HCC 全身免疫治療臨床試驗使用藥物<sup>5,7</sup>

臨床試驗	治療組	治療線級	主要療效指標	總緩解率	無惡化存活期	整體存活期
CHECKMATE40	Nivolumab <sup>a</sup>	二線	總緩解率	15%	N/A	N/A
CHECKMATE 40	Nivolumab + Ipilimumab <sup>b</sup>	二線	總緩解率	32%	N/A	N/A
IMbrave150	Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	一線	總緩解率、無惡化存活期	29.8 vs. 11.30%	6.8 vs. 4.3 月	19.2 vs. 13.4 月 (HR: 0.66)
KEYNOTE 224	Pembrolizumab <sup>b</sup>	二線	總緩解率	17%	N/A	N/A
NCT03298451	Tremelimumab + Durvalumab <sup>b</sup>	一線	總緩解率	20.1%	N/A	16.4 vs. 13.7 月 (HR: 0.78)

<sup>a</sup> 製造商撤回美國食品和藥物管理局 (FDA) 初步監管核可。未經歐洲藥品管理局批准。

<sup>b</sup> 美國 FDA 而非歐洲藥品管理局監管核可。

## 臨床免疫療法與免疫檢查點抑制劑應用

逃避免疫監測 (immunosurveillance) 是腫瘤進展的標記。免疫檢查點 (Immune checkpoint) 分子鑑定源自 HCC 免疫療法發展基本原理，而免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 則是利用阻斷腫瘤對免疫系統的抑制、增強患者本身內源性抗腫瘤的免疫反應，進而殺死腫瘤細胞；此種療法已被用於治療多種癌症，並有不同程度的成效，在晚期 HCC 中亦顯示出良好初步結果<sup>37</sup>。

ICIs 為單株抗體，可阻斷檢查點蛋白與其配體相互作用，防止 T 細胞失去活性，尤其是細胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 細胞，其可透過 MHC (major histocompatibility complex) 辨認腫瘤抗原，促使 PD-L1 (programed death ligand-1, 標靶程序性死亡蛋白配體) 在腫瘤細胞表面呈現適應性表現。PD-1 (programmed death-1, 標靶程序性死亡蛋白) 和 PD-L1 之間的相互作用可對腫瘤 T 細胞進行負向調節反應。有助於預防生理狀況中的自體免疫作用，而癌細胞則利用此種機制逃避免疫系統的 PD-L1 正向調控表現 (圖一)<sup>38</sup>。可對抗 PD-1 的藥物 (如 Pembrolizumab、

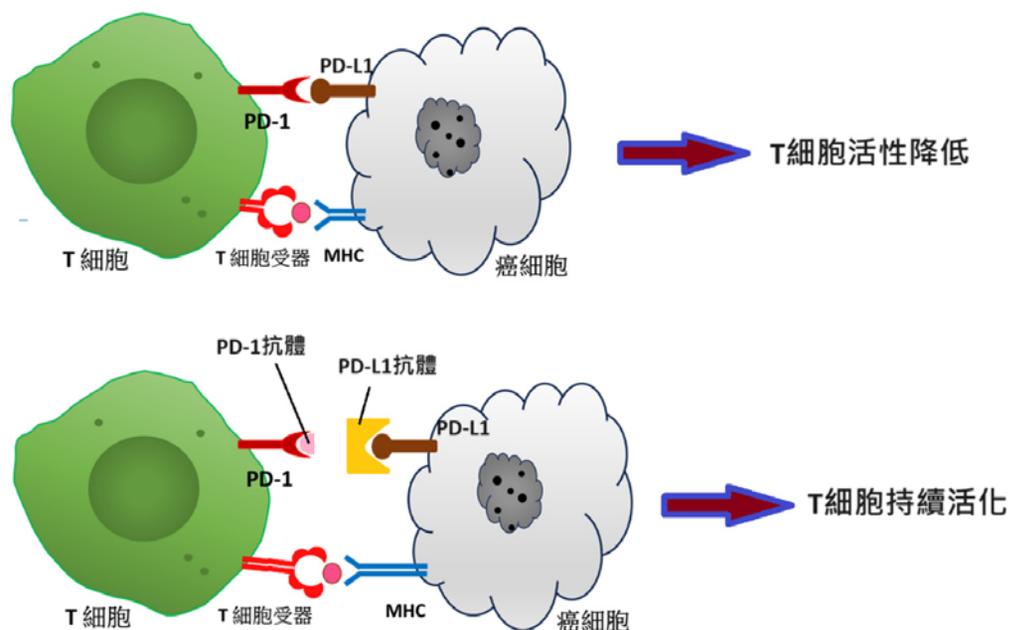
Nivolumab 和 Cemiplimab) 或是用於對抗 PD-L1 之的單株抗體 (如 Atezolizumab、Avelumab 和 Durvalumab) 等，均可阻斷該抑制途徑而恢復 T 細胞活性<sup>38</sup>。

在各種腫瘤類型中，ICIs 已被證實是一種改變癌症治療之有效免疫反應<sup>39</sup>。現已完成使用單株抗體 Pembrolizumab 和 Nivolumab 對抗 PD-1/PDL-1 的陽性試驗<sup>24</sup>。茲將目前進行試驗的 Pembrolizumab、Nivolumab、Bevacizumab、Ramucirumab、Atezolizumab-Bevacizumab、Durvalumab-Tremelimumab 等，分述如下。

### 一、Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一種抗 PD-1 的單株抗體，在多項癌症中表現出有效抗腫瘤活性與可控制的安全性。一項多中心之隨機雙盲、具活性對照組的 III 期試驗 (ClinicalTrials.gov, NCT03713593)，針對 pembrolizumab (合併 lenvatinib) 與 lenvatinib 單獨使用作為對 uHCC (unresectable HCC) 成年患者的一線治療藥物評估。結果顯示，Pembrolizumab + Lenvatinib 的存活期中位數為 21.2 個月，而 Lenvatinib 為 19.0 個月 (HR 為 0.840)<sup>40</sup>。

另一 II 期開放性臨床試驗研究 (Open-label trial) (Keynote-224 trial, NCT02702414)



圖一：PD-1、PD-L1 與癌細胞間的免疫調控<sup>38</sup>

中，評估在接受 sorafenib 治療且出現惡化或產生耐受不良後的晚期 HCC 患者中，再接受 Pembrolizumab 做為二線治療之安全性及有效性。結果發現，Pembrolizumab 展現出持久的抗腫瘤活性，且 HCC 患者的無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 為 4.8 個月、整體存活期中位數 (median overall survival) 為 12.9 個月；基礎點至發生惡化時間 (time to progression, TTP) 為 4.9 個月，其安全性與 pembrolizumab 單一治療方法相當<sup>41</sup>。最常見的不良反應 (adverse effects, AEs) 包括 ALT 和 AST 表現增加、甲狀腺功能減退及皮疹；同時也在一些參與者中觀察到免疫調節反應，包括甲狀腺功能減退症、腎上腺功能不全及罕見的 I 型糖尿病<sup>42</sup>。此研究結果促使一 III 期雙盲、隨機、對照試驗 (Keynote-240 trial, NCT0270240) 進行 Pembrolizumab/ 最佳支持治療與安慰劑 / 最佳支持治療<sup>34</sup>。然而，這個研究結果發現，與安慰劑組相較下，接受 pembrolizumab 治療患者在整體存活率及良好無惡化存活期雖然有改善，但未顯示出具統計學意義的極顯著差異，且安全性則與之前研究相似<sup>34</sup>，因此仍在評估其他免疫治療藥物試驗。綜合目前試驗結果，Pembrolizumab 建議使用於 Sorafenib 治療失敗時，作為第二線藥物使用。

## 二、Nivolumab

Nivolumab 為抗 PD-1 的單株抗體，屬於免疫檢查點抑制劑的一種，在 2017 年 9 月已獲得 FDA 有條件核可，作為曾接受過酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKIs) 治療的 HCC 患者之二線治療藥物。在開放性、多中心、非比較性之 I 或 II 期試驗—Checkmate 040 (NCT01658878) 中，針對不符合手術或局部治療條件，或經 sorafenib 治療後產生耐受不良或病程仍惡化的晚期不可切除肝細胞癌 (uHCC) 患者，同時肝功能符合初期肝硬化 (Child-Pugh A) 進行研究，發現使用 Nivolumab 患者整體存活期中位數為 15.0 個月，基礎點至發生惡化時間為 3.4 個月。顯示 Nivolumab 具有可控的安全性及療效，對於接受過治療的患者具顯著益處<sup>35</sup>。而仍在進行中的 III 期臨床試驗 CheckMate-459

(NCTC2576509) 則探討 Nivolumab 作為晚期 uHCC 患者一線療法的療效。初步結果發現，Nivolumab 與 Sorafenib 的整體存活期中位數分別是 16.4 與 14.7 月，但統計並無顯著差異，需等待後續較完整試驗報告結束<sup>43</sup>，才可獲得更全面評估。而依據 Nivolumab 試驗結果與美國 FDA 建議，不適合作為第一線與第二線單獨使用藥物。若合併另一種 ICIs，如 Ipilimumab (抗 CTLA-4 單株抗體)，則可考慮作為第二線藥物治療選擇。

## 三、Bevacizumab

Bevacizumab 為針對血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的重組人類單株抗體，已在 uHCC 患者的 II 期研究中作為單一藥物或聯合療法進行研究。結果發現，約 65% 可達 6 個月的無惡化存活期；1 年、2 年與 3 年的整體存活率分別為 53%、28% 和 23%。結合 Bevacizumab 與 gemcitabine 和 oxaliplatin 的應用產生 20% 的整體反應率，整體存活期中位數為 9.6 個月<sup>44</sup>。

## 四、Ramucirumab

Ramucirumab 為重組人類 IgG1 單株抗體，抑制血管內皮生長因子受體 2 (vascular permeability factor receptor 2, VEGFR 2) 的配體活化，並具抗腫瘤活性。這在一雙盲、安慰劑對照、隨機、全球性之 III 期試驗—REACH 2 (NCT02435433) 中，作為晚期 HCC 患者之治療劑，而試驗對象則為之前接受過一線藥物 sorafenib 治療者。研究參與對象均已確認有 HCC，且出現初期肝硬化 (Child-Pugh A)，甲型胎兒蛋白 (AFP) 濃度表現則高於 400 ng/mL，並於接受 sorafenib 治療後表現出耐受不良或疾病未改善而停藥。這些患者每 2 週接受 8 mg/kg Ramucirumab 和最佳支持治療 (best supportive care, BSC) 或安慰劑加 BSC。與安慰劑組 (7.3 個月) 相比，Ramucirumab 組 (8.5 個月) 的整體存活時間明顯更高。Ramucirumab 組 (2.8 個月) 的無惡化存活期亦高於安慰劑組 (1.6 個月)。Ramucirumab 最常見不良反應包括了疲勞、高

血壓、外周邊水腫、腹痛、食慾不振、蛋白尿及噁心<sup>36</sup>。根據 REACH-2 試驗結果，2019 年 5 月，FDA 已核可 Ramucirumab 作為單一藥物治療，應用於甲型胎兒蛋白濃度為 400 ng/mL 且之前接受過 sorafenib 治療的 HCC 患者。

## 五、Atezolizumab-Bevacizumab

屬於 PD-L1 免疫檢查點抑制劑的 Atezolizumab，以及可抑制血管新生的 Bevacizumab，被應用於全球性且多中心的開放性 III 期臨床試驗 IMbrave150。此研究針對 501 名未接受過系統性治療且具不可切除的 HCC 患者，以 2:1 比例隨機使用 atezolizumab-bevacizumab (atezolizumab 1200 mg IV + bevacizumab 15mg/kg IV) 或口服 sorafenib (400 mg BID)。結果發現，合併 atezolizumab 與 bevacizumab 組的無惡化存活期中位數為 6.8 個月，sorafenib 組則為 4.3 個月 ( $p < 0.0001$ )；sorafenib 組總存活期中位數為 13.2 個月，而 atezolizumab-bevacizumab 組總存活期中位數雖仍未明朗，但是大約超過半數受試者存活，這與 sorafenib 標準治療之死亡率相比，大約降低 42%。同時第三至四級副作用在 atezolizumab-bevacizumab 組及 sorafenib 組分別為 57%、55%，五級副作用在 atezolizumab-bevacizumab 組及 sorafenib 組分別為 5%、6%。安全性與目前使用藥物已知安全性相符<sup>46</sup>。

## 六、Durvalumab-Tremelimumab

同樣屬於免疫檢查點抑制劑的 Durvalumab (抗 PD-L1 單株抗體) 以及 Tremelimumab (抗 CTLA-4 單株抗體)，在 HIMALAYA III 期試驗 (NCT03298451) 中，以 sorafenib 作為對照組，評估單次高劑量 Tremelimumab 合併 Durvalumab (Single Tremelimumab Regular interval Durvalumab, STRIDE 方案) 或單獨使用 durvalumab 作為 1171 名晚期 HCC 患者的一線治療；結果顯示 STRIDE 方案顯著提高了整體存活率 ( $HR=0.78$  [96.02% CI : 0.65-0.93] ;  $p=0.0035$ )，而 durvalumab 單獨治療的總存活率並不比 sorafenib 差 ( $HR=0.86$  [96% CI : 0.73-1.03])，且毒性較低<sup>5</sup>。

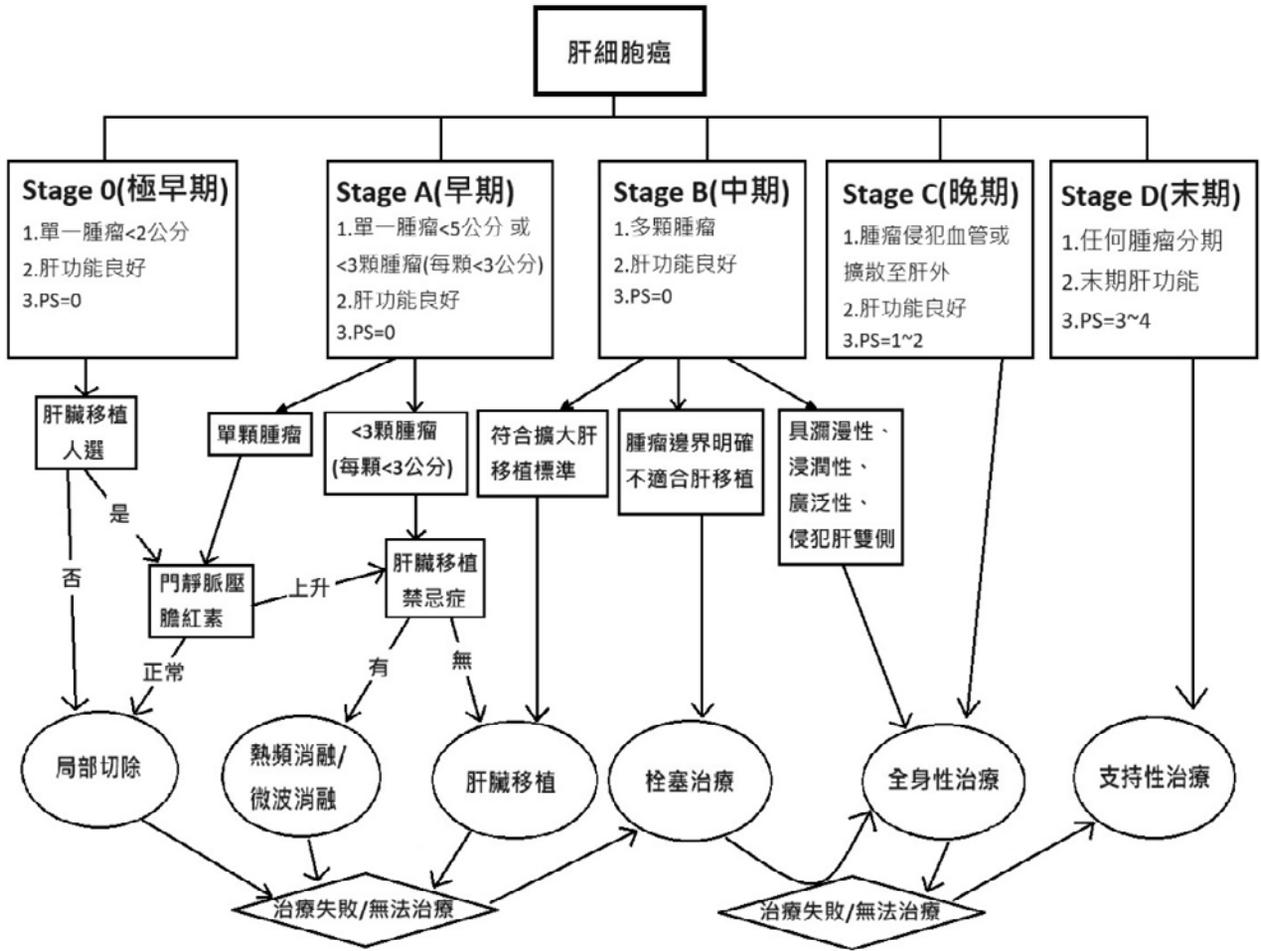
目前雖有多種第一線藥物，包括 Sorafenib、

Lenvatinib 和 atezolizumab 合併 bevacizumab，治療效果仍無法突破。再者，此類藥物於早期或中期肝癌合併其他局部治療的角色，需更多研究以進一步驗證。多項臨床試驗正在探索 ICIs 在癌症初、中期階段的使用，且在癌症中期還不清楚包含檢查點抑制劑方案是否能成為標準治療 TACE (transarterial chemoembolization) 的替代方案或補充方案。現今已募集中期肝癌病譜的 ABC-HCC 和聚焦於更高腫瘤負荷之晚期亞型患者的 RENOTACE 試驗將分別評估 atezolizumab 合併 bevacizumab，以及 regorafenib 合併 nivolumab 作為替代方案。而 LEAP-012、EMERALD-1 和 CheckMate 74W 試驗亦分別測試在運用 TACE 之外合併使用 lenvatinib (加入 pembrolizumab)、durvalumab (加入 bevacizumab) 與 nivolumab (加入 ipilimumab)。此外，nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab 合併 bevacizumab，以及 durvalumab 合併 bevacizumab 等搭配方式，亦正在評估作為手術或消融後的輔助治療之用，希望有助於 ICIs 策略。

依據 BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 2022 年的分期與治療策略建議中，當 HCC 患者分類為 C 期、B 期但腫瘤在肝臟內具瀰漫性/浸潤性/廣泛性侵犯特徵、或是局部治療 (TACE) 失敗/評估無法治療時，應接受全身性治療評估 (圖二)<sup>47</sup>；而目前對於 HCC 全身性治療的一線治療首選為合併使用 Atezolizumab 和 Bevacizumab (但須考量患者仍保有正常肝功能且無上消化道出血風險)，或是合併 Tremelimumab 和 Durvalumab；一線治療次選則是單獨使用 Sorafenib、lenvatinib、Durvalumab。二線治療運用則包括單獨使用 Regorafenib、Cabozantinib、Ramucirumab、Pembrolizumab，或是 Nivolumab (合併 Ipilimumab) 等 (圖三)<sup>48</sup>。

## 結 論

近年來，針對 HCC 免疫療法的研究獲得極大的進展，並且改變了原有治療模式，而免疫檢查點抑制劑現已被確認為治療中晚期肝癌的活性藥物。因此，了解抗腫瘤免疫反應的分子



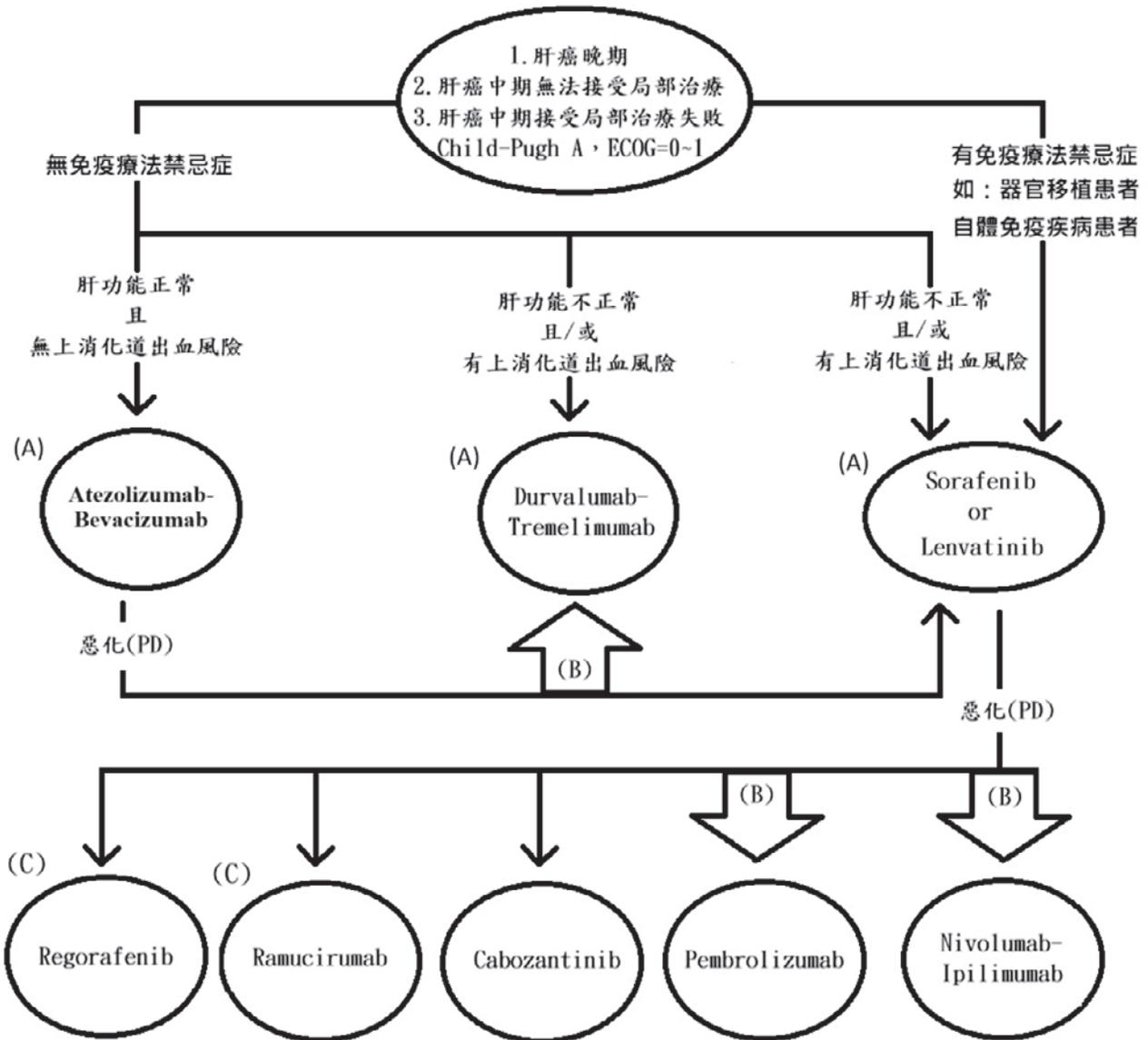
圖二：肝癌 2022 年版 BCLC 分期治療建議<sup>47</sup>

途徑，將有助於新藥及更多不同合併療法的設計與應用；在臨床應用方面，針對準確、良好之生物標記物質的探索亦可能為個人化免疫療法帶來新的契機。

參考文獻

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* 2020;11(1):3801.
2. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(8):525-43.
3. Rimassa L, Finn RS, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2023;79(2):506-15.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905.
5. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022;11(4):592-6.
6. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Said Ahmed TS, Ashraf M, Hammouda DM. Hepatocellular Carcinoma: Molecular

- Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina(Kaunas)* 2019;55(9):526.
7. Foerster F, Gairing SJ, Ilyas SI, Galle PR. Emerging immunotherapy for HCC: A guide for hepatologists. *Hepatology* 2022;75(6):1604-26.
8. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):45.
9. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002;31(4):339-46.
10. Shi L, Feng Y, Lin H, Ma R, Cai X. Role of estrogen in hepatocellular carcinoma: is inflammation the key? *J Transl Med* 2014;12:93.
11. Villanueva A, Luedde T. The transition from inflammation to cancer in the liver. *Clin Liver Dis(Hoboken)* 2016;8(4):89-93.
12. Yu LX, Ling Y, Wang HY. Role of nonresolving inflammation in hepatocellular carcinoma development and progression. *NPJ Precis Oncol* 2018;2(1):6.
13. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *Oncologist* 2010;15(S4):14-22.



圖三：肝癌全身性治療藥物選擇<sup>48</sup>

(A) 為目前TFDA核准之晚期肝癌一線療法，其中Durvalumab-Tremelimumab目前尚未納入健保給付。  
 (B) 有效性仍需更多進一步研究與數據報告。  
 (C) 為一線藥物 sorafenib 治療失敗後，有條件申請健保給付之二線藥物。

14. Cha C, Dematteo RP. Molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma development. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):25-37.

15. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010;15 Suppl 4:14-22.

16. Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(7):798-805.

17. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(12):1342-59.e2.

18. Kutlu O, Kaleli HN, Ozer E. Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:8543763.

19. De Minicis S, Agostinelli L, Rychlicki C, et al. HCC development is associated to peripheral insulin resistance in a mouse model of NASH. *PLoS One* 2014;9(5):e97136.

20. Janku F, Kaseb AO, Tsimberidou AM, Wolff RA, Kurzrock R. Identification of novel therapeutic targets in the PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma using targeted next generation sequencing. *Oncotarget* 2014;5(10):3012-22.

21. Waly Raphael S, Yangde Z, Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol* 2012; 2012:421673.

22. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma.

- cinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S79-86.
23. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(9):e5904.
  24. Simile MM, Bagella P, Vidili G, et al. Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(2):42.
  25. Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(9):a021535.
  26. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):212-25.
  27. Stotz M, Gerger A, Haybaeck J, Kiesslich T, Bullock MD, Pichler M. Molecular Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma: Past, Present and Future. *Anticancer Res* 2015;35(11):5737-44.
  28. Tanaka S, Arai S. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012;39(4):486-92.
  29. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
  30. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
  31. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
  32. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66.
  33. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
  34. Rajappa S, Rau KM, Dattatreya PS, et al. Second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Time for more individualized treatment options? *World J Hepatol* 2022;14(6):1074-86.
  35. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-502.
  36. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282-96.
  37. Tovoli F, Negrini G, Benevento F, Faggiano C, Goio E, Granito A. Systemic treatments for hepatocellular carcinoma: challenges and future perspectives. *Hepat Oncol* 2018;5(1):HEP01.
  38. Poto R, Troiani T, Criscuolo G, et al. Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front Immunol* 2022;13:804597.
  39. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350-5.
  40. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2960-70.
  41. Tai WM, Yong WP, Lim C, et al. A phase Ib study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2016;27(12):2210-5.
  42. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
  43. Akce M, El-Rayes BF, Bekaii-Saab TS. Frontline therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update. *Therap Adv Gastroenterol* 2022;15:17562848221086126.
  44. Chua CW, Choo SP. Targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol* 2011;2011:348297.
  45. Food and Drug Administration(FDA). FDA Approves Ramucirumab for Hepatocellular Carcinoma[cite YYYY MM DD]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ramucirumab-hepatocellular-carcinoma>
  46. Qin S, Ren Z, Feng YH, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer* 2021;10(4):296-308.
  47. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
  48. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023;78(6):1922-65.

# Advances and Applications of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Chun-Chang Chen, Jian-Lin Ou, Li-Min Zhong

*Department of Internal Medicine,  
Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital,  
Kaohsiung, Taiwan*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors with a high mortality rate in the world. The formation factors of HCC are complex and related to multiple etiologies, resulting in an imbalance between proto-oncogenes and tumor suppressor genes. Moreover, HCC often occurs in the end-stage of liver cirrhosis, and the prognosis is poor due to late diagnosis. Under the condition that the lowest dose of drugs is used to achieve the highest clinical therapeutic effect, systemic commonly used cytotoxic drug treatments are often ineffective and induce complications such as infection and bleeding (i.e. traditional chemotherapy, such as cisplatin, 5-FU, etc). Recently, the application of immunotherapy in the clinical treatment of several cancers has achieved considerable results, and it is also effective in the treatment of liver cancer. It is more selective and specific than cytotoxic chemotherapy to inhibit the growth of tumor cells by interfering with molecules related to carcinogenesis. Many clinical trial results and is still in progress by using immunotherapy in the treatment of terminal HCC at present. This article summarizes HCC clinical trials of immunotherapy and its related molecular mechanisms of HCC progression, in order to better understand the development and application of HCC immunotherapy, and to design effective strategies for subsequent HCC treatment as a reference.